

細胞外電極は何を見ているか*

吉田 正俊†

2008 年 11 月 7 日

概要

1) 細胞内電位 (シナプス電位、活動電位) から細胞外電位 (LFP, ECoG) が生成する過程になりつつ理論的経験的な関係について神経生理学的観点からまとめる。それから、2) この過程の逆向きの推定についてまとめ、ECoG の decoding に神経生理学が寄与できることを考察する。

1 この文書の目的

私たちは細胞外電極を使ってさまざまな脳活動を記録しているが、そこで記録できるものは電極の性質などによっていろいろ違う (表 1)。*1

	SUA	MUA	LFP	ECoG	EEG
	single-unit activity	multi-unit activity	local field potential	electro-cortico-gram	electro-encephalo-gram
電極の位置	皮質内部			硬膜下	頭皮上
拾っている細胞内イベント	活動電位		主にシナプス電位 (AHP など他の寄与も明らかになっている)		
周波数	$> 300Hz$		$< 300Hz$		
電極抵抗	$> 200K\Omega$	$40k-120k\Omega$	$200k-800k\Omega$	$< 2k\Omega$	$< 1k\Omega$
tip の直径				$2-4mm$	$4-10mm$
活動を拾う範囲 (半径)	$< 50\mu m$	$50-350\mu m$	$0.5-3mm$	$5mm$	$> 10mm$

表 1 細胞外電極の種類とその特色

さて、ではいったい細胞外電極は何を見ているか。ニューロンで起こる活動電位やシナプス電位と細胞外電極で記録される電位との関係はどうなっているのか。どういう生物物理的過程を経ているのだろうか。こういったことを考えようとするとなかなか容易でない。細胞内電極からの記録の場合は、Hodgkin-Huxley の仕事などが生理学の教科書にも載っているのでそれを勉強すればよい。しかし、細胞外電極で記録できるものに関してくわしいことが書いてある教科書という

* 配布元: <http://www.nips.ac.jp/%7Emyoshi/> または <http://pooneil.sakura.ne.jp/archives/permalink/001208.php>

† 所属: 生理学研究所・発達生理学研究系・認知行動発達研究部門 連絡先: pooneil68@gmail.com

*1 ここに出てきた数字はいろんなところのものをかき集めて作成したのでだいたい値だと思っただきたい。

ものがない。おそらくは昔の教科書 [1][2] を探るか、もしくは Lorente de No や Rall の原著論文 [3][4][5][6] に直接当たるしかなかったと思う*2。というわけでこの文書では、上記の問題についていろいろ調べてまとめてみた*3。間違いもあると思うので訂正を見つけたらご連絡いただけるとありがたい。

タイトルの「細胞外電極はなにを見ているのか」だけど、まずいきなり結論を書いてしまうと、「個々のニューロンのシナプス電位や活動電位など、膜でのイオンの流出入を伴うイベント E_m によって、ニューロンの細胞膜を流れる電流 I_m が発生し、この膜電流 I_m が細胞外電極の先端の細胞外電位 ϕ を変動させてそれを記録している」ということになる (図 1)。

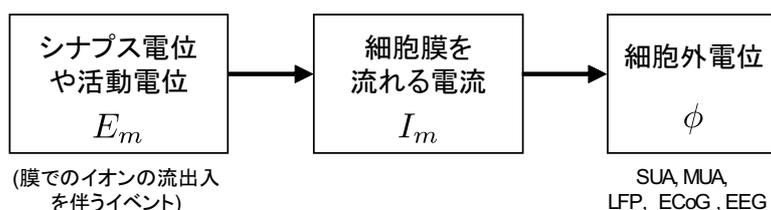


図 1 細胞外電極はなにを見ているのか

この文書の目的は二つある。まず、1) 図 1 の矢印の方向をたどることで、細胞内のイベント (シナプス電位、活動電位) から細胞外電位 ϕ (LFP, ECoG) が生成する過程になりたつ理論的経験的な関係について神経生理学的観点からまとめる。それから、2) 図 1 の過程の逆向きの推定、つまり細胞外電位 ϕ から細胞内のイベントの推定についてまとめる。後者は ECoG の decoding に神経生理学が寄与できることを考察するのに役立つはずだ。

2 細胞内イベントから細胞外電位 ϕ へ

2.1 ステップごとに説明

それではまず細胞内イベントから細胞外電位 ϕ の向きについて 1) の方についてステップごとに説明してゆく。

図 2 の a) にあるように、細胞外電位 ϕ は膜電流 I_m からの距離 r によって決まる。

$$\phi = \frac{1}{4\pi\sigma} \frac{I_m}{r} \quad (1)$$

ここで σ は灰白質の conductance で、ほぼ一定と見なせる。正確に言うと式 (1) は、細胞外電位 ϕ がある点 (長さを持たない) の電流源があるときにそこから流出入する current の総量 I_m によって決まることを表している。

図 2 の b) にあるように、興奮性シナプス伝達は膜電流の流入を引き起こす (sink) がそれだけではない*4。このような active な電流が起こると、周りの細胞膜で passive な電流の流出が起こる

*2 Lorente de No の二冊の本は合計 1000 ページもある大著なので、これを読破するのは相当キビしいと思う。じっさい、「電話帳」と呼ばれていたらしい (J. Comp. Neurol. 300:1-4 (1990))。なお、よく参照される図は part 2 の ch.16 p.384-477 にある。

*3 今回とくに参考になったのは Nunez の "Electric fields of the brain" の第 2 版 [7]。とくに 3 章と 4 章。ただしこの本は sculp EEG に関する本なのでそれなりに頭の中での変換が必要だと思う。

*4 ここでは興奮性シナプス伝達について考えているが、抑制性シナプス伝達の場合は逆で、シナプスのある部分が

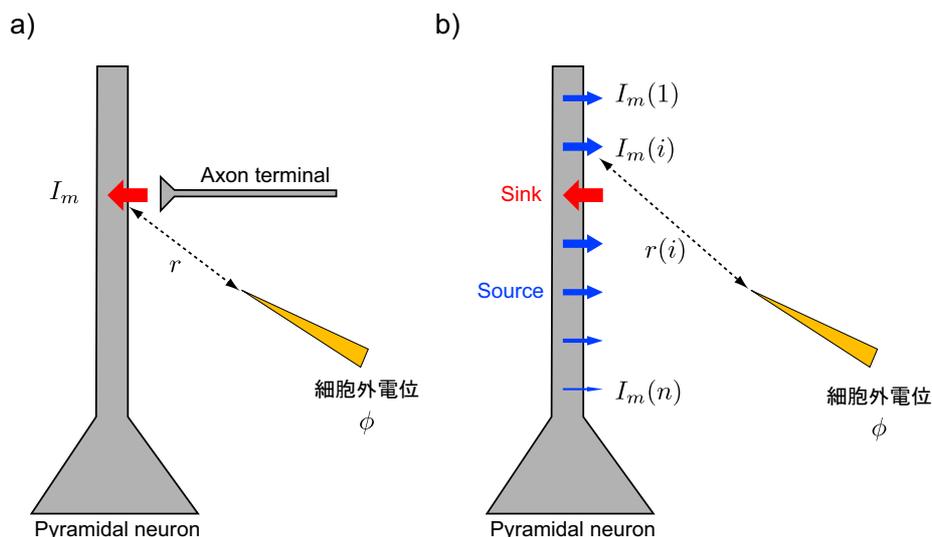


図2 a) ニューロンの dendrite 上のある一点での興奮性シナプス電流 I_m によって引き起こされる細胞外電位 ϕ 。b) 細胞外電位 ϕ は active な電流 (sink) と passive な電流 (source) の足しあわせで決まる。

(source)。細胞膜電位 ϕ は active, passive な膜電流 I_m の足しあわせで決まる。つまり、細胞外電極は両者を区別することはできない。^{*5}

$$\phi = \frac{1}{4\pi\sigma} \sum_{i=1}^n \frac{I_m(i)}{r(i)} \quad (2)$$

なお、個々のニューロンレベルで電流保存の法則が成り立つので、

$$\sum_{i=1}^n I_m(i) = 0 \quad (3)$$

が成り立っている。^{*6}

図3はニューロンへの興奮性入力による sink の周り (図2での赤矢印) での細胞膜をモデル化したもの。一本のケーブルとして近似している。以下のケーブル方程式によって、活動電位やシナプス電位などの起電力 E_m によって膜電位 V_m つまり細胞膜の内外での電位差が細胞膜全体で決まる。^{*7}

$$-\lambda^2 \frac{\partial^2 V_m}{\partial z^2} + \tau \frac{\partial V_m}{\partial t} + V_m = E_m \quad (4)$$

source、その周りが sink となる。抑制性シナプス伝達での膜電位に及ぼす影響は比較的小さいのでここでは考慮していない。

^{*5} 細胞外にいる電極から見れば、膜を出入りする電流 I_m は active な sink も passive な source もともに、電極のある細胞外領域の境界を出入りする電流源となる。つまり、sink や source では発散が0でない。電流密度を J とし、 $\nabla \cdot \vec{J} = I_m$ となっている。いっぽうで、膜の外で source から sink へ流れる return current は場所ごとの charge の流入量と流出量が同じなので sink や source を作らない。つまり $\nabla \cdot \vec{J} = 0$ となっている。よって電場を作らないので、電極の電位には影響しない。ケーブル方程式による passive な膜電流と、細胞外を source から sink まで流れる return current (これも passive な current と呼ばれる) とを明確に分けて書いてある教科書は少なく、この点、非常に誤解しやすい。

^{*6} ゆえにカラムレベルで粗視化して見るときには dipole での近似が可能になる。これについては後ほど。

^{*7} 式(4)では省略しているが、 V_m および E_m は一次元的な位置 z および時間 t の関数であり、 E_m は $z = 0$ でのみ non-zero であるという図になっている。

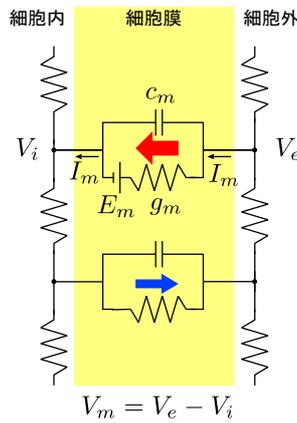


図3 Passiveな膜電流はケーブル方程式から決まる

この式 (4) は、起電力 E_m が確定すると膜電位 V_m の微分方程式になっているのがわかると思う。なお、 λ は膜の length constant で、膜のある点で入力があったときにどのくらい膜電位 V_m の変動が空間的 (ケーブルの長さ方向に一次元だけ) に減衰するかを表す定数 (小さいほどすぐ減衰する)。 τ は膜の time constant で、膜のある点で入力があったときにどのくらい膜電位 V_m の変動が時間的に減衰するかを表す定数 (小さいほどすぐ減衰する)。

そして、膜電位 V_m が決まればその場所ごとに膜電流 I_m が計算できる。

$$I_m = g_m V_m + c_m \frac{\partial V_m}{\partial t} \quad (5)$$

つまり、ニューロンへの興奮性入力などによる sink (= E_m) が決まると、細胞膜全体での膜電位 V_m が決まって、それによって細胞膜全体での膜電流 I_m が確定する。さらに式 (2) によって膜電流 I_m を足し合わせたものが細胞膜電位 ϕ となる。

以上をまとめた図式が図4となる。

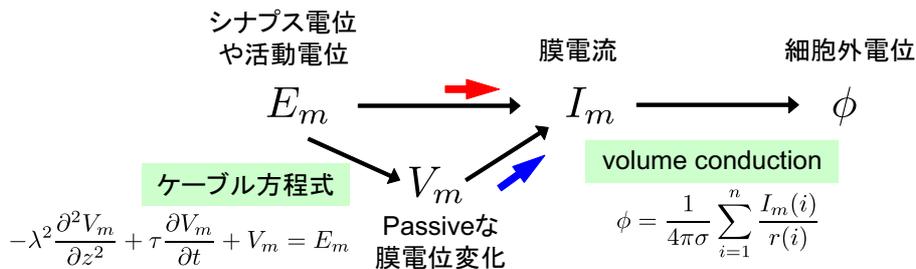


図4 ここまでのまとめ

これはすべての細胞外電位 (SUA, MUA, LFP, ECoG, EEG) で当てはまる。(EEG では σ の均一性を仮定できない分違いがあるが。)

以下の「応用編」では以上の図式とこれまでの知見を結びつけてみることにする。

2.2 応用編 1: 活動電位の膜電位 V_m と細胞外電位 ϕ の関係

Single-unit activity を記録しているときの活動電位の細胞外電位 ϕ は膜電位 V_m の時間微分になっているということは以前からよく知られている。たとえば図5はRat 海馬 CA1 ニューロンの

活動電位を細胞内電極と細胞外電極で同時記録を行った例。([8] を元に作成。) どうしてこの関係があるのか、これまでの式から考えてみる。

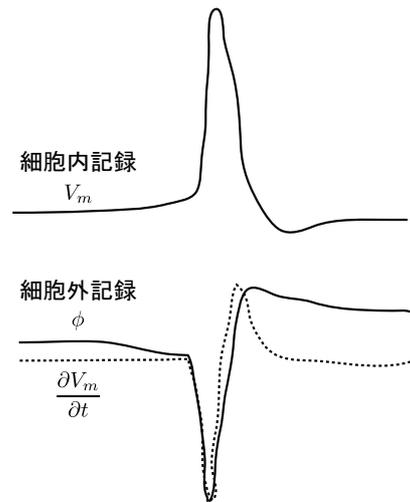


図5 活動電位の膜電位 V_m と細胞外電位 ϕ の関係。[8] を元に作成。

活動電位の膜電位 V_m はシャープな波形をしており、周波数成分は 1KHz 以上が多い。よって活動電位の初期では容量性の電流が支配的になる。よって前述の式 (5) より、

$$\begin{aligned} I_m &= g_m V_m + c_m \frac{\partial V_m}{\partial t} \\ &\simeq c_m \frac{\partial V_m}{\partial t} \\ &\propto \frac{\partial V_m}{\partial t} \end{aligned} \quad (6)$$

一方で、single-unit activity を記録しているときのように、電極の位置が細胞体に非常に近い ($< 50\mu m$) 場合、つまり sink から距離 r が非常に小さいときは細胞外電位 ϕ は sink での膜電流 I_m が支配的になるから、式 (1) より、

$$\begin{aligned} \phi &= \frac{1}{4\pi\sigma} \frac{I_m}{r} \\ &\propto I_m \end{aligned} \quad (7)$$

よって両式 (6)(7) から、

$$\phi \propto I_m \propto \frac{\partial V_m}{\partial t} \quad (8)$$

ということになって、たしかに細胞外電位 ϕ が膜電位 V_m の時間微分になっている。

2.3 応用編 2: 細胞外電位 ϕ の空間分布のモデル化

ニューロンの形態を踏まえたリアルスティックなモデルを作ることによって、ニューロンで起こる活動電位がそのまわりで作る細胞外電位 ϕ の空間分布を予想することができる。図 6 はその例 [9]。

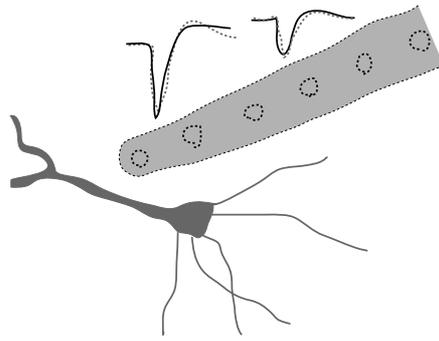


図6 活動電位が引き起こす細胞外電位のモデル化。[9] を元に作成。

これは Buzsaki と Koch のコラボレーションで、まず rat 海馬 CA1 ニューロンの活動電位をシリコンプローブで細胞外記録した (Buzsaki)。そのときの細胞外電位 ϕ が黒実線。活動電位が起こったときの dendrite での膜電流の分布を計算し、細胞外電位 ϕ の空間分布をモデル化した (Koch)。そのときの細胞外電位 ϕ が灰点線。記録データは理論モデルとよく合致している。

2.4 応用編 3: 細胞外電位 ϕ の low-pass 特性

図7では、Human ECoG での周波数ごとのパワーを計算して、hand movement と rest とで差がある部分の広がりカラー表示している。low-frequency band (8-32Hz) で見られる広がり比べて High frequency band (76-100Hz) ではより局在している。

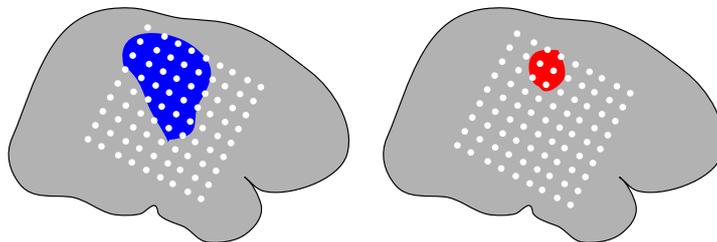


図7 Human ECoG での周波数ごとの空間的広がり。左が low-frequency band での結果。右が high-frequency band での結果。[10] を元に作成。

この結果の解釈には少なくとも二つの可能性があって、1) low-frequency band と High frequency band とで関わっているニューロン集団が違う。2) 膜電流が脳内を伝播して (volume conduction と呼ばれる)、細胞外電位として記録される過程で脳内の容量成分による RC 回路によって low-pass されてしまう。

1) の可能性は大いにあるとして、2) がけっこう信じられているのだけれど、これの実体はどんなのかということをおよそこれまでの図式とさいきんの知見から考えることができる。まず、もうすこし定量的な解析を探してみよう。

Logothetis のグループが awake monkey の V1 から intracortical electrode の 4*4 array (spacing 0.25-3 mm) で LFP を記録した [11]。全電極ペアで電極間の coherence を計算して、横軸を電極間距離にしてプロットする。電極間の coherence が高いということはおなじ population から記録しているという間接的な証拠になる。よって、どのくらいの距離でこの coherence が減衰

するかを計算してやれば、LFP が frequency band ごとにどのくらい広がっているかを評価できる。結果を見ると、2-8Hz では半値までの減衰が 2.9mm である一方で、65-120Hz では 1.3mm。Logothetis 自身はこの結果から、周波数によってそんなに差がないということを強調したいようなものだけれど、周波数が低い方が LFP は広く分布するというのはたしかなようだ。

それではさきほどの図式 (図 4) を頭に浮かべてみよう。Volume conduction での low-pass の可能性を検証するという事はようするに式 (2) での σ が周波数依存性を持っているかどうか計測してやればよいわけだ。、Logothetis の Neuron 2007[12] での結論は、low-pass 特性は非常に弱い、というものだった*8。というわけで、灰白質の容積の 12-25% を占める細胞間隙はほぼ純粋な導電体として働いている。つまり、low-pass 特性は volume conduction における灰白質の容量成分によっては説明できない。

では low-pass はないのかということそうではなくて、さきほどの図 4 で言うケーブル方程式の部分に効いてくる、ということらしい。つまり、前述のケーブル方程式 (4) を周波数ドメインで解くと、

$$\lambda \propto \frac{1}{\sqrt{f}} \quad (9)$$

となり、space constant(λ) が周波数 f に依存するという関係が導き出される [13]。つまり、周波数が高いほど、space constant が小さくなり、膜での伝播の減衰が大きい。よって、細胞膜を passive に伝播する膜電位変動 V_m は周波数 f に依存するため、それによって生まれた膜電流 I_m そしてそれを足し合わせた細胞外電位 ϕ が周波数 f に依存するということらしい [7]。

これまでの図式に載っけて書いてみるとこんなかんじになる (図 8)。*9

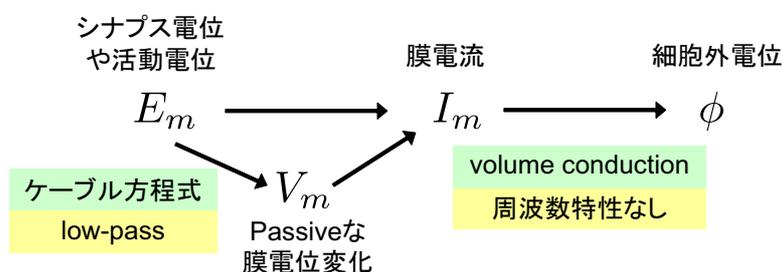


図 8 ECoG,LFP の周波数ごとの空間的広がり

*8 細胞外電極で微小な電圧をいろんな周波数でかけてやって、そこで流れる電流を計測して、conductance σ を直接計測している。昔にもこういう研究もあるのだけれど、それよりは刺激系を工夫しているらしい。10Hz 近辺で抵抗 (conductance の逆数) が $26\Omega/cm$ なのが、1KHz でも $23\Omega/cm$ とたいして変わってない。ちなみにもし $6\mu F/cm$ 程度の容量があったとしたら、100Hz 以上はまったく通さない。

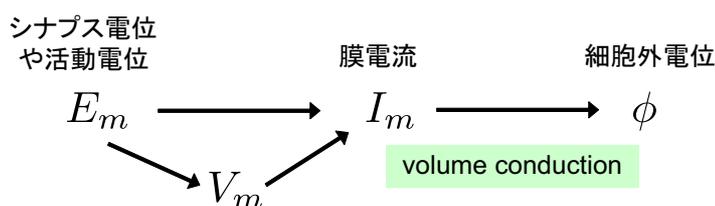
*9 この図式を使って、海馬スライスで CA1 から LFP を記録して Schaffer collateral 刺激の応答について考えてみる。Pyramidal layer から記録している場合、直下の細胞体での活動電位による sink (population spike) と遠位のシナプス電位による source とが重なって見える。いっぽうでまったく同じ条件で記録部位を stratum radiatum (Schaffer collateral からの入力がある apical dendrite でシナプスを作っているあたり) にした場合には、直下のシナプス電位による sink だけが見えて、遠位の細胞体での活動電位による source は見えない。これはなんでだろうかと不思議だったのだけれど、遠位の細胞体での活動電位は高周波なので passive な膜電位の伝播としてはあまり広がらないからだ、と説明できる。じっさい、電極を少し細胞体に近づけると活動電位による source が見えたりする。

3 細胞外電位 ϕ から細胞内イベントへ

3.1 逆問題を考える

ここまでは細胞内イベントから細胞外電位 ϕ が起こるまでの過程を順に追っていった。しかしじっさいにわれわれがやりたいのはこの逆向きであって、細胞外電極で計測した細胞外電位 ϕ から脳の細胞内イベントのことを知りたい。となると、いままで記述してきたような過程を順問題とあければ、その逆問題を解くということをしていることになる (図 9)。

順問題: 膜電流 I_m から細胞外電位 ϕ を決める。



逆問題: 細胞外電位 ϕ から電流 I を推定する。

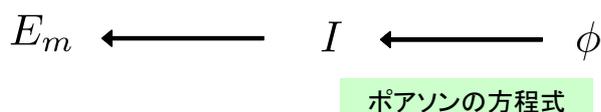


図 9 逆問題

順問題で細胞膜電流 I_m から細胞外電位 ϕ を導く過程にはこれまで使ってきた volume conduction の式

$$\phi = \frac{1}{4\pi\sigma} \sum_{i=1}^n \frac{I_m(i)}{r(i)}$$

を使ってきたが、逆問題で細胞外電位 ϕ から電流源 I を推定するためにはポアソンの方程式

$$\sigma \nabla^2 \phi = -I$$

を使う。この二つを並べてみると、順問題の式がポアソンの方程式の積分形、というか解になっているということがわかると思う。この式自体はクーロンの法則から計算されたものなのだけれど。これはガウスの法則の微分形と積分形の関係と同じなので当然ではあるのだろうけれど、こうやって図式にしてみてもはじめて気づいたのでけっこう感激。これはどこを見ても書いてなかった。

3.2 LFP の場合 : CSD 解析

さてそれではさきほどと同様に手順を追って書いてみる。

図 10 a) にあるように、細胞外電位 $\phi(i)$ を多点同時記録してニューロンの膜電流 $I_m(j)$ を推定したい。しかし、細胞外電位 $\phi(i)$ は複数のニューロンでの膜電流を反映しているので、個々のニューロンでの膜電流 $I_m(j)$ を復元することはできない。

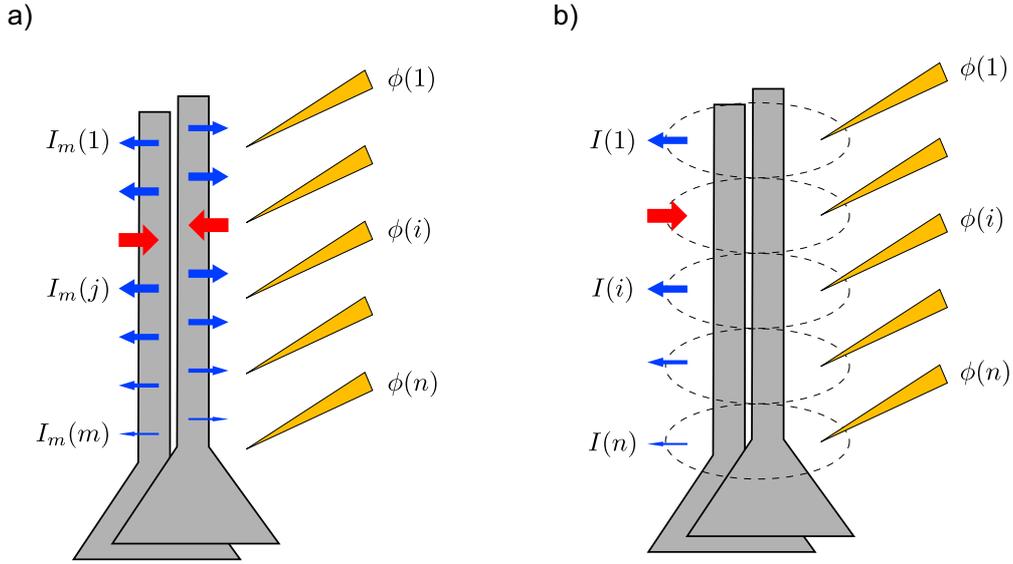


図 10 a) 細胞外電位から膜電流を推定する b) 細胞外電位から電流源を推定する

そこで細胞外電極の周りの小領域 (点線) を考える (図 10 b))。この小領域 (点線) での電流源 $I(i)$ を細胞外電位 $\phi(i)$ から推定するのがポアソンの方程式 (10)。*10

$$\sigma \nabla^2 \phi = -I \quad (10)$$

ここでは、小領域を考えることで空間的に粗視化している。つまり mesoscopic なスケールでの現象を見ていることになる。この式は二つの仮定に基づく: 1) Quasi-static とみなせる ($< 5KHz$ では電場と磁場とは独立)。2) Conductance(σ) が空間中で均一。後者は EEG のように頭蓋骨を通るときは成り立たないが、LFP や ECoG のときにはだいたい成り立つ。

大脳皮質で intracortical 電極の向きを皮質の深さ (z) 方向にして多点同時記録している場合は、 x, y 方向の均一性を仮定することができて、このときポアソンの方程式は z 方向だけになってしまう。(導出は appendix A へ)

$$\sigma \frac{\partial^2 \phi}{\partial z^2} = -I \quad (11)$$

つまり、細胞外電位 ϕ の深さ方向の 2 階微分から電流源 I を推定することができる。これが CSD 解析。電極を 2 次元的に配置すれば、2 次元での CSD 解析も可能になる。LFP の場合、ス

*10 最小限のステップだけ書くと、ある小領域に流入出する電流 I が電場 \vec{E} を引き起こす。これはどんな環境でも成り立つ。

$$\sigma \nabla \vec{E} = -I$$

電場 \vec{E} によって細胞外電位 ϕ ができる。この式は quasi-static な状況でのみ成立する。

$$\vec{E} = -\nabla \phi$$

両者を合わせて、

$$\sigma \nabla^2 \phi = -I$$

このように考えると、LFP が "local field potential" であるのは、膜電流が作る電場 (field) によってできた電位 (potential) を記録しているからだということが理解できると思う。

ライスでの MED システムなどで応用されているし、EEG の場合はラプシアンをかけて source localization をするということが盛んに行われてきている。

3.3 CSD 解析の実例・難点

CSD 解析はアイデアとしては 1950 年代に Walter Pitts や John C. Eccles がそれぞれ独立して考えたものらしいけど [14]、じっさいによく使われていたのは 70 年代から 80 年代にかけてで、現在はそんなに盛んなわけではない。いちばん有名なのは Mitzdorf の論文 [14] に出てくる初期視野での応答。

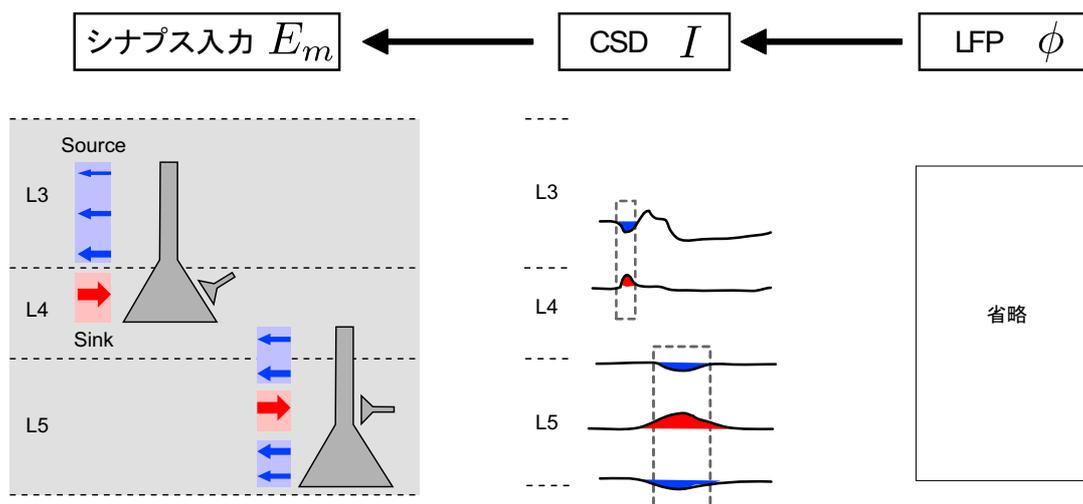


図 11 CSD の実例。真ん中は [14] を元に作成。

麻酔下 cat で optic radiation の微小電気刺激をしたときの応答を 17 野から記録する。50 μ m ほどの深さで LFP を記録してやる (図 11 の右)。それを時間ごとに深さ方向で 2 階微分してやったのが CSD (図 11 の中)。時間ごとに区切ってみると (灰色の点線)、早い時間 (潜時 2 – 3ms) に layer 4 での sink (赤) と layer 3 での source (青) のペアが見つかる。もう少し遅れた時間 (潜時 5 – 10ms) で layer 4 に source-sink-source の組が見つかる。さらにここから、どこでシナプス入力があるかを推定するためには、解剖学などの知見を援用する必要がある。たとえば、いちばん早い応答で layer 4 に sink があって layer 3 に source があるばあいは、layer 4 に細胞体のあるニューロンに LGN からの入力が入ったときを表しているだろう、と推定できる (図 11 の右)。同様に、layer 5 で sink があって、その上下で source があつたら、layer 5 の pyramidal neuron の apical dendrite にシナプスがあると考えべきだろう。^{*11}

このようにして推定がうまくいくこともある。しかし注意したいのは、このデータの場合、電気刺激による非常に速い応答 (< 10ms) だったという点で、もっと遅い応答とか、刺激にロックしてない場合とかだとそんなにうまくいかない。

これはなんでだろうかという、CSD 解析をするための仮定を満たしていないとかいくつか理由はあるのだけれど、もっと本質的な問題があると思う。たとえば、二つの相反する向きの sink-source ペアが空間的に重なっていたら打ち消しあってしまう (図 12)。

^{*11} じっさいには興奮性シナプス電位による sink ではなくて抑制性シナプス電位による source である可能性はあるのだけれど、前述の通り、抑制性シナプス電位による影響は弱いので、たいがいの場合無視できる。

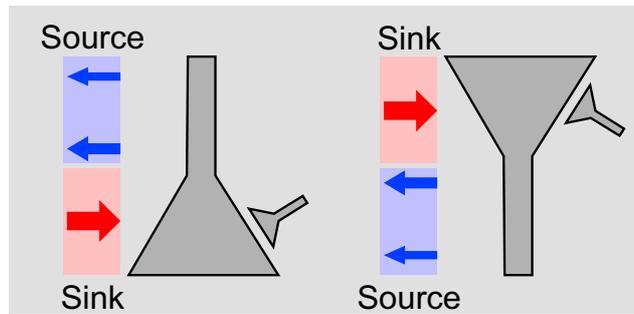


図 12 CSD が消えてしまう例

よって、シナプス入力はあるのに CSD が無い、というようなことが起こりうる。じっさい、脳の中には recurrent な回路がたくさんあるので、こういうことは起こりうる。当教室でも、上丘のスライスでの電気刺激による応答で 2 次元 CSD 解析を行うと、LFP や細胞内記録で見られたような SGS から SGI へと広がる活動が消えてしまう [15]。いくつかの要因はあるが、おそらくこれには SGS と SGI とのあいだで reciprocal に結合があることを反映していると考えられる。

けっきょく本質的な問題点とは、CSD 解析で見ているある小領域での電流源 I から、その元となっている個々のニューロンの膜電流 I_m を復元するところが不良設定問題となっている (図 13) ということだ。しかも上記の CSD 解析の実例で見たようにそこでの復元の仕方は解剖学の知識からざっくり推定するというもので、システムティックでないし、定量性もない。

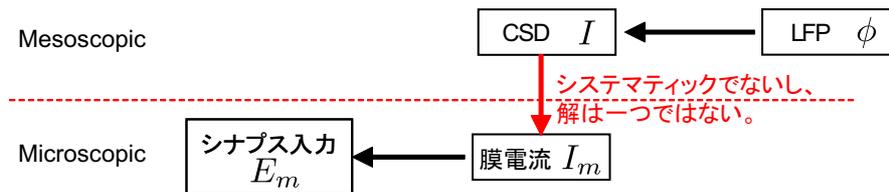


図 13 不良設定問題

さてではどうすればよいだろうか。一つのやり方は、生理学/解剖学に基づいた統計的な順モデルをきっちり作ってから、逆問題を解くというやり方だ。たとえば、大脳のニューロン 1 個 1 個がどんなふうに dendrite を伸ばして、どこにシナプスがあって、どういうニューロンのクラスがあって、それぞれどういう比率で分布しているか、というような統計的な情報を集める。そのうえであるタイプの入力 1(たとえば視床からの入力)があったときにはこういう CSD1 ができて、また違うタイプの入力 2(たとえばトップダウンでの modulation)があったときにはこういう CSD2 ができて、といったかんじの classifier を作るができるだろう。たしかにこのようにボトムアップでがちがちにやればもっと推定はマシになるだろう。問題はどの程度までやるかだ。じっさいに、Henry Markram の blue brain project では、ニューロン 1 個 1 個の膜特性のレベルからはじめてボトムアップ的にモデル化してニューロン集団が gamma frequency で発火するのを simulation している。同じアイデアで LFP や CSD の simulation も可能だろう。将来的にやると書いてる [16]。たしかにこれは一つの方向ではある。

3.4 ECoG の場合 : dipole 的扱い

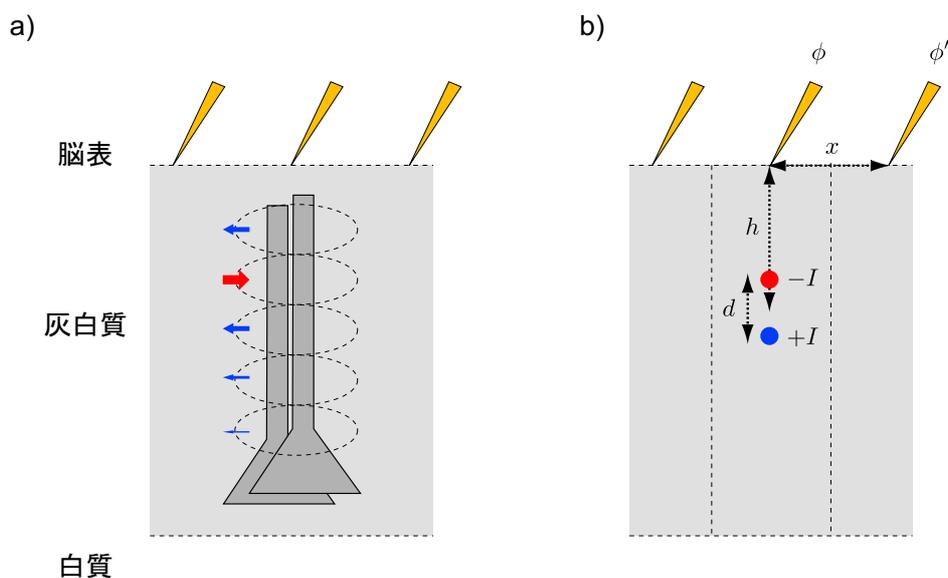


図 14 a)ECoG による記録 b)ECoG での current dipole の localization

それでは今度は ECoG を記録しているときの逆問題を考えてみる。ECoG では、脳表二次元方向のグリッドから細胞外電位 ϕ を記録している (図 14 a))。CSD で得られたような深さ方向の情報は ECoG からは失われている。^{*12}そこで、膜電流はカラム内のすべての sink を重み付け平均した重心にある sink $-I$ とすべての source からできた I からなる current dipole として扱う (図 14 b))。カラム内での電流は保存されているから、sink と source の電流量は I で等しい。これは前述の個々のニューロンで流入する膜電流 I_m のトータルが 0 であるという式 (3) に対応している。

Dipole の強さは Id で表され、dipole moment と呼ばれる。つまり、電流 I だけではなくて、dipole がどのくらい離れているかを表す d が効いてくる。

たとえば個々のニューロンで考えると、Pyramidal neuron (図 15 の a) のように apical dendrite が伸びた形態をしている場合には、sink と source が離れている (open field) ので、dipole moment Id が大きくなる。一方で、basket cell (図 15 の b) のように dendrite の広がりが等方性である場合には、sink と source が近くにある (closed field) ので、dipole moment Id が小さい。よって LFP や ECoG では pyramidal neuron への入力への寄与が大きい。

Dipole が細胞外電位 ϕ を作る過程はこれまでの volume conduction の式 (2) から同様に計算できる。(sink と source の二つの点電流による電位を足し合わせばよい。) 一方で、あるカラムの dipole が直上での細胞外電位 ϕ に及ぼす影響については、 $h \gg d$ の場合には近似ができて、^{*13}

^{*12} ECoG でもポアソンの方程式を解いて脳表での current source を推定することは可能だが、あまり行われてこなかった。これは ECoG がてんかんの焦点を見つけるために使われてきて、EEG とくらべて焦点の localization が良いことが強調されてきたからだ。しかもてんかんの場合は、細胞外電位 ϕ は活動電位を反映しているので、高周波成分が主体であり局在はさらによい。しかし、図 7 でも見たように、低周波成分は広がるのであって、localization を考える意義はある。また、後述の通り、現状の電極では電極間の spacing が大きすぎるという理由もある。

^{*13} なお、 $h \gg d$ の仮定は、EEG のように頭皮上から計測するときは問題なく成り立つが ($h > 10mm$)、ECoG ではかなり微妙。そもそも前述の通り、ECoG では dipole localization というようなことはあまり意識されてこなかった。ここで書いていることは教科書的事実ではなくて、EEG での知見を ECoG で応用するとこんなかんじになる、

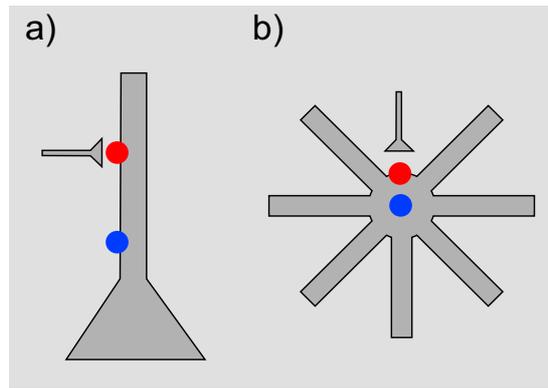


図 15 Open field と closed field

$$\phi \simeq -\frac{Id}{4\pi\sigma h^2} \quad (12)$$

が成り立つ (導出は appendix B にて)。つまり、細胞外電位 ϕ は dipole moment Id に比例する。

また、あるカラムの dipole が隣の電極の細胞外電位 ϕ' へ与える影響は小さい。ECoG では $x \gg h$ だから、

$$\phi' \simeq \left(\frac{h}{x}\right)^3 \phi \quad (13)$$

が成り立つ (導出は appendix C にて)。大脳皮質の厚みはせいぜい 2mm なので、 $h = 1mm$ とし、臨床用の ECoG 電極の spacing は通常 10mm なので $x = 10mm$ とすると、となりの電極での細胞外電位 ϕ' は 1/1000 まで減衰することがわかる^{*14}。よって、ECoG の細胞外電位 ϕ は直下の dipole moment Id そのものを計測していると言える。

逆に言えば、現状の ECoG 電極の spacing はあくまで臨床用にてんかんの焦点の同定のために決められたのであって、もっと空間解像度の高い情報を得る余地が残っていると言える。電極の spacing を上げて、電極の接触面積を下げてやって、ある程度電極間でオーバーラップして拾っているような状況からラブラシアンで source localization をしてやる、というようなことをすればよいと思う。(現状の電極の接触面積だと 5mm くらいまで拾っていることになるが、大脳皮質の厚みはせいぜい 2mm なので、これは広すぎる。)

Dipole の向きが ECoG の波形の向きを決める。つまり、浅い sink-深い source のときは下向きの ECoG が記録できる (式 (12) にはマイナスがくっついていた)。浅い source-深い sink の場合には上向きの ECoG が記録できる。ECoG でとれる movement-related potential だとゆっくりした下向き potential が取れる [17]。よってこのような ECoG での potential から CSD で見つかるような current dipole を推定してやるのが原理的には可能なはずだ。

という試みと捉えていただきたい。

*14 近似式を使わずに $h = 1mm$ と $x = 10mm$ で式 (2) から計算してやると、 d によらずに $\frac{\phi'}{\phi} < 1 * 10^{-3}$ となることが確認できる。

4 まとめ

さいごにもういちど、順問題と逆問題という観点からまとめてみるとこんなかんじになる (図 16)。

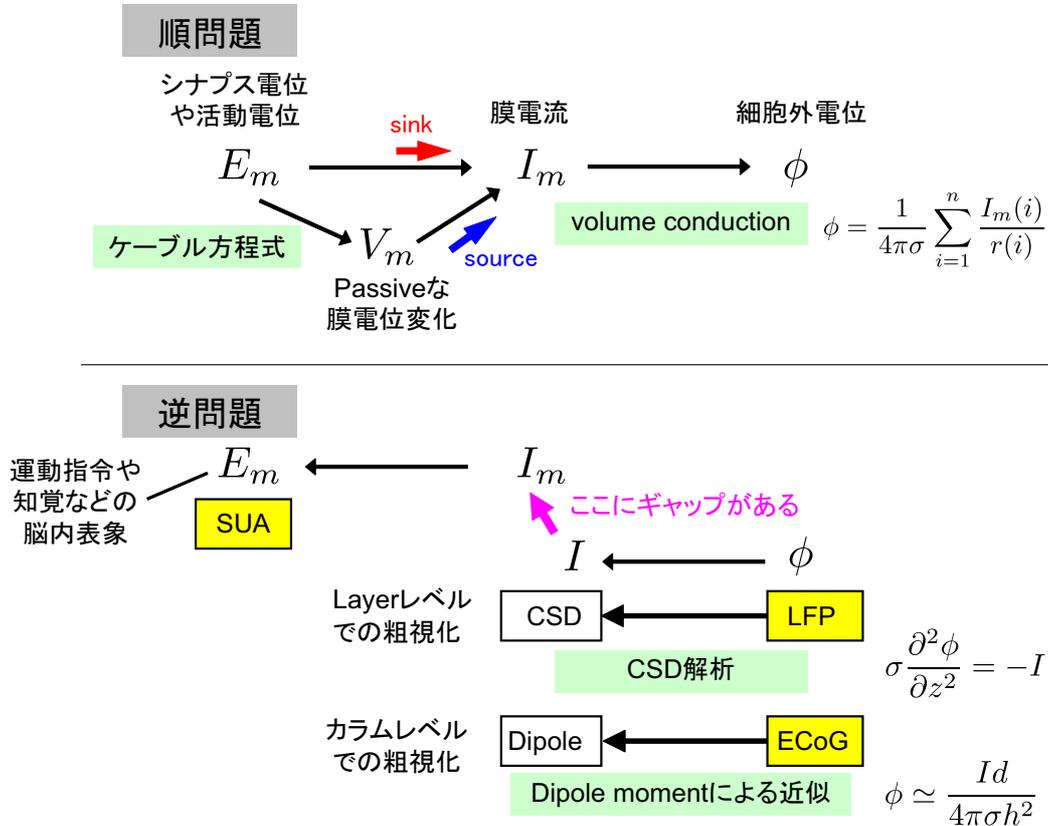


図 16 まとめ

ECoG や LFP から電流源を推定できるわけだが、ここからシナプス入力や活動電位を推定するためには不良設定問題を解かなくてはならない。そのためにはもっとより多くの情報を同時に記録することが必要だ。LFP-ECoG や LFP-SUA といった同時記録を用いた研究がすでに進められている。さいきん Logothetis は LFP と SUA を同時に記録して、LFP の高周波成分 (90Hz あたり) を使って SUA の推定を行っている [18]。

図の中に SUA の位置も入れてみた。SUA の特異な点は、細胞外電位であるにもかかわらず一つのニューロンの活動電位であることが保証されているところだ。また、そうして考えると、細胞外電位で単一ニューロンのシナプス電位が記録できたり、単一シナプスでのシナプス電位が記録できたりしたりはできない、という非対称性にも気づく。

この文書ではあくまで、生物物理的過程に沿った順問題を元にした逆問題を使って source localization をするという観点から記した。ECoG から脳内情報を decode するという観点からは必ずしもこのようなやり方が効率的とはいえないかもしれない。CSD 解析を考えてみればわかるけど、2 階微分するのでその過程でデータがノイズになるし、系統的错误が混入する余地がある。よって、source localization をしてから decode するか、それとも生の細胞外電位 ϕ から直で decode するか、というのはどちらが良いか即答はできないと思う。

5 将来の宿題

かなり簡略化して話をしたのでいろいろ洩らしていることがあるのだけれど、その中でも大事なことがいくつかあって、そのひとつは電極の接触面積と抵抗と拾う範囲の関係についてだろう。それから、周波数によって拾ってこれるイベントが違うという話 (低周波が LFP でシナプス電位由来、高周波が MUA で活動電位由来) もスルーしてる。このへんは将来の宿題としておくけど、どなたかほかの方にやっていただくとありがたい。

参考文献

- [1] Lemon R. Methods for neuronal recording in conscious animals. New York: Wiley, 1984
- [2] Llinas R, Nicholson C (1974) "Analysis of field potentials in the central nervous system." In: Handbook of EEG and clinical neurophysiology (Stevens CF, ed.), pp. 61-85. Amsterdam: Elsevier
- [3] Lorente de No, R. (1947a) "A study of nerve physiology. Part 1" In: Studies from the Rockefeller Institute of Medical Research, 131:1-496.
- [4] Lorente de No, R. (1947b) "A study of nerve physiology. Part 2" In: Studies from the Rockefeller Institute of Medical Research, 132:1-548.
- [5] Rall W. (1962) "Electrophysiology of a dendritic neuron model." Biophys J. 2(2 Pt 2):145-167
- [6] Rall W, Shepherd GM. (1968) "Theoretical reconstruction of field potentials and dendrodendritic synaptic interactions in olfactory bulb." J Neurophysiol. 31(6):884-915
- [7] Nunez, P.L., and Srinivasan, R. (2006). Electric fields of the brain : The neurophysics of EEG (2nd. ed.). New York : Oxford University Press.
- [8] Henze, D. et.al., (2000) "Intracellular features predicted by extracellular recordings in the hippocampus in vivo." J Neurophysiol. 84, 390-400.
- [9] Gold C et.al., (2006) "On the origin of the extracellular action potential waveform: A modeling study." J Neurophysiol. 95(5):3113-28.
- [10] Miller KJ et.al. (2007) "Spectral changes in cortical surface potentials during motor movement." J Neurosci. 27(9):2424-2432.
- [11] Goense JB, Logothetis NK. (2008) "Neurophysiology of the BOLD fMRI signal in awake monkeys." Curr Biol. 6;18(9):631-640
- [12] Logothetis NK, Kayser C, Oeltermann A. (2007) "In vivo measurement of cortical impedance spectrum in monkeys: implications for signal propagation." Neuron 6;55(5):809-23.
- [13] Pettersen KH, Einevoll GT. (2008) "Amplitude variability and extracellular low-pass filtering of neuronal spikes." Biophys J. 94(3):784-802
- [14] Mitzdorf U. (1985) "Current source-density method and application in cat cerebral cortex: investigation of evoked potentials and EEG phenomena." Physiol Rev. 65(1):37-100.
- [15] Phongphanphanee P, Kaneda K, Isa T. (2008) "Spatiotemporal profiles of field potentials in mouse superior colliculus analyzed by multichannel recording." J Neurosci. 28(37):9309-9318
- [16] Markram H. (2006) "The blue brain project." Nat Rev Neurosci. 7(2):153-160
- [17] Mehring C et.al. (2004) "Comparing information about arm movement direction in single channels of local and epicortical field potentials from monkey and human motor cortex." J Physiol Paris. 98(4-6):498-506.
- [18] Rasch MJ et.al. (2008) "Inferring spike trains from local field potentials." J Neurophysiol. 99(3):1461-76

Appendix A CSD 解析

$$\sigma \nabla^2 \phi = -I$$

を x, y, z 方向に分解すると

$$\sigma \cdot \left(\frac{\partial^2 \phi}{\partial x^2} + \frac{\partial^2 \phi}{\partial y^2} + \frac{\partial^2 \phi}{\partial z^2} \right) = -I$$

となるが、 x, y 方向の均一性を仮定することができるばあいには

$$\frac{\partial^2 \phi}{\partial x^2} = \frac{\partial^2 \phi}{\partial y^2} = 0$$

となる。じっさいには x, y 方向の activation の広がりには限りがあるのだけれど、ともあれだから、

$$\sigma \frac{\partial^2 \phi}{\partial z^2} = -I$$

となる。

Appendix B Dipole moment が細胞外電位 ϕ に与える影響

二つの電流源は電流が $+I$, 距離 r が $h + \frac{1}{2}d$ および電流が $-I$, 距離 r が $h - \frac{1}{2}d$ だから、式 (2) より、

$$\phi = \frac{I}{4\pi\sigma} \left(\frac{1}{h + \frac{1}{2}d} - \frac{1}{h - \frac{1}{2}d} \right)$$

$$\phi = -\frac{Id}{4\pi\sigma} \left(\frac{1}{h^2 - (\frac{d}{2})^2} \right)$$

$h \gg d$ のとき、 $h^2 - (\frac{d}{2})^2 \simeq h^2$ より

$$\phi \simeq -\frac{Id}{4\pi\sigma h^2}$$

が成り立つ。

Appendix C Dipole moment が隣接する電極の細胞外電位 ϕ' に与える影響

Dipole から鉛直方向のベクトルと Dipole から電極方向のベクトルとの角度を θ とすると、 $h \gg d$ のときに

$$\phi \simeq \frac{Id \cos \theta}{4\pi\sigma r^2}$$

が成り立つ。ここで、 $r \cos \theta = h$ なので、

$$\phi \simeq \frac{Idh}{4\pi\sigma r^3}$$

となる。Dipole 直上の電極での細胞外電位 ϕ は、 $r = h$ より

$$\phi \simeq \frac{Id}{4\pi\sigma h^2}$$

一方で、となりのカラムの電極での細胞外電位 ϕ' は $r = \sqrt{x^2 + h^2}$ より

$$\phi' \simeq \frac{Idh}{4\pi\sigma(\sqrt{x^2 + h^2})^3}$$

よって

$$\frac{\phi'}{\phi} = \left(\frac{h}{\sqrt{x^2 + h^2}} \right)^3$$

で、 $x \gg h$ のとき $\sqrt{x^2 + h^2} \simeq x$ より

$$\frac{\phi'}{\phi} = \left(\frac{h}{x} \right)^3$$

となる。